

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 263/44, A61K 7/06, 31/42	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/05654 (43) Date de publication internationale: 12 février 1998 (12.02.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01289</p> <p>(22) Date de dépôt international: 11 juillet 1997 (11.07.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/09748 1er août 1996 (01.08.96) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GALEY, Jean-Baptiste [FR/FR]; 12, rue Charles Dordain, F-93600 Aulnay-sous-Bois (FR). BRETON, Lionel [FR/FR]; 14, rue de Satory, F-78000 Versailles (FR). DESTREE, Odile [FR/FR]; 10, avenue de la Forêt, F-77270 Villeparisis (FR).</p> <p>(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal - D.P.I., 90, rue du Général Roguet, F-92583 Clichy Cedex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: COMPOUNDS OF THE 3-ARYL 2,4 DIOXO OXAZOLIDINE FAMILY AND USE THEREOF IN COSMETICS AND PHARMACEUTICALS</p> <p>(54) Titre: COMPOSES DE LA FAMILLE DES 3-ARYL 2,4 DIOXO OXAZOLIDINES ET LEUR UTILISATION EN COSMETIQUE ET EN PHARMACIE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Novel compounds of the aryl 2,4 dioxo oxazolidine family, a method for synthesising same, compositions containing said compounds, and the use of an effective amount of at least one of said compounds as an active principle in a physiologically acceptable medium in a cosmetic composition or for preparing a pharmaceutical composition, are disclosed. Said compound or said compositions are useful for inducing and/or stimulating hair growth and/or controlling hair loss and/or treating hyperseborrhea and/or acne.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne de nouveaux composés de la famille des aryl 2,4 dioxo oxazolidines, leur procédé de synthèse, les compositions les contenant ainsi que l'utilisation à titre de principe actif, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, d'une quantité efficace d'au moins un de ces composés, ce composé ou ces compositions étant destinés à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou à traiter l'hyperséborrhée et/ou l'acné.</p>		

Filing Date

Atty. Docket 2481.1641

22 OCT 99

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brsil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	R	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LJ	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

COMPOSES DE LA FAMILLE DES 3-ARYL 2,4 DIOXO OXAZOLIDINES ET LEUR UTILISATION EN COSMETIQUE ET EN PHARMACIE

La présente invention concerne de nouveaux composés de la famille des aryl
5 2,4 dioxo oxazolidines.

Elle concerne également, leur procédé de synthèse, les compositions les contenant ainsi que l'utilisation d'au moins un de ces composés pour induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou à traiter l'hyperséborrhée et/ou l'acné.

10 Chez l'être humain, la croissance des cheveux et leur renouvellement sont principalement déterminés par l'activité des follicules pileux. Leur activité est cyclique et comporte essentiellement trois phases, à savoir la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

15 A la phase anagène active ou phase de croissance, qui dure plusieurs années et au cours de laquelle les cheveux s'allongent, succède une phase catagène très courte et transitoire qui dure quelques semaines, puis une phase de repos, appelée phase télogène, qui dure quelques mois.

20 A la fin de la période de repos, les cheveux tombent et un autre cycle recommence. La chevelure se renouvelle donc en permanence, et sur les 150 000 cheveux environ que comporte une chevelure, à chaque instant, 10% d'entre eux environ sont au repos et seront donc remplacés en quelques mois.

25 Cependant différentes causes peuvent entraîner une perte importante, temporaire ou définitive, des cheveux. L'alopécie est essentiellement due à une perturbation du renouvellement capillaire qui entraîne, dans un premier temps, l'accélération de la fréquence des cycles aux dépens de la qualité des cheveux
30 puis de leur quantité. Il se produit un appauvrissement progressif de la chevelure par régression des cheveux dits "terminaux" au stade de duvets. Des zones sont touchées préférentiellement, notamment les golfes temporaux ou frontaux chez l'homme, et chez les femmes, on constate une alopécie diffuse du vertex.

35 Le terme alopécie recouvre toute une famille d'atteintes du follicule pileux ayant pour conséquence finale la perte définitive partielle ou générale des cheveux.

Dans un nombre important de cas, la chute précoce des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement et elle atteint notamment les hommes. Il s'agit plus particulièrement de l'alopecie androgénétique ou androgénique ou encore androgéno-génétique.

5

On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des substances permettant de supprimer ou de réduire l'alopecie, et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer leur chute.

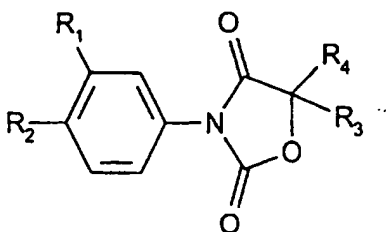
10

Dans cette optique, on a certes déjà proposé un grand nombre de composés actifs très divers, comme par exemple le 2,4-diamino 6-pipéridino pyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" décrit dans les brevets US 4 139 619 et US 4 596 812 ou encore ses nombreux dérivés comme ceux décrits par exemple dans les demandes de brevet EP 0353123, EP 0356271, EP 0408442, EP 0522964, EP 15 0420707, EP 0459890, EP 0519819.

Il reste, d'une manière générale, qu'il serait intéressant et utile de pouvoir disposer de composés actifs autres que ceux déjà connus, potentiellement plus 20 actifs et/ou moins toxiques.

Ce but et d'autres sont atteints par la présente invention qui concerne de nouveaux composés répondant à la formule générale (I) :

25



dans laquelle

R₁ est un atome d'halogène ou un groupement cyano ou un groupement alkyle, 30 en C₁ - C₄ substitué par au moins un atome d'halogène ;

R₂ est un groupement cyano ou un atome d'halogène ou un carboxylate d'alkyle en C₁ - C₄ ;

R3 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, en C₁ - C₄, éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène ;

R4 est un groupement aryle ou alkyle en C₁ - C₄, substitué par au moins un atome d'halogène ou un groupement aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupements carboxylique, cyano, ou perfluoroalkyle.

L'invention concerne également les isomères optiques, seuls ou en mélange en toutes proportions, les formes acylées ou encore les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Par atomes d'halogène on entend de préférence selon l'invention les atomes de fluor, de chlore ou de brome.

Par groupement alkyle en C₁ - C₄ on entend de préférence selon l'invention les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés en C₁ - C₄ et en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tertiobutyle et plus particulièrement le radical méthyle.

Par radical alkyle substitué par au moins un atome d'halogène on entend de préférence les radicaux définis ci-dessus pour lesquels au moins un atome d'hydrogène est substitué par un atome d'halogène, y compris les radicaux perhalogénés pour lesquels tous les atomes d'hydrogène sont remplacés par autant d'atomes d'halogènes.

D'une manière préférentielle les radicaux alkyles substitués par au moins un atome d'halogène sont substitués par au moins un atome de fluor. Les radicaux perhalogénés sont préférentiellement des radicaux perfluorés, en particulier des radicaux perfluorométhyles.

Par radical aryle, on entend de préférence selon l'invention les radicaux aromatiques ou hétéroaromatiques, en particulier les radicaux phényles, pyridyles, pyrimidyles, indolyles, benzofuranyle ou naphthyle.

Selon une forme de réalisation particulière de l'invention, R1 est préférentiellement un atome de chlore.

Selon une autre forme de réalisation de l'invention, R1 est un radical méthyle perfluoré.

5 Lorsque R2 est un atome d'halogène, R2 est préférentiellement un atome de chlore

De manière préférentielle R3 est un radical méthyle perfluoré.

10 Avantageusement, R4 est un radical méthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène de préférence un radical méthyle perfluoré.

Lorsque R4 peut être un groupement aryle, il est de préférence un radical phényle, éventuellement substitué.

15 R3 et R4 peuvent être identiques mais de préférence R3 et R4 ont une signification différente.

On peut citer comme composés de formule (I) :

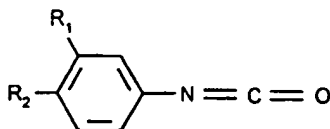
20 le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile,
le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-phényl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile,
le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-cyanobenzonitrile,
l'ester éthylique de l'acide 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-cyanobenzoïque

25 Parmi ces composés on préfère tout particulièrement :
le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile.

Un deuxième objet de l'invention est un procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis ci-dessus.

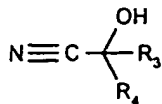
30

Ce procédé est caractérisé par le fait que l'on fait réagir dans un solvant anhydre approprié en présence d'une amine, un isocyanate substitué en 3, 4 de formule générale :



35

et une cyanydrine de formule générale



pour lesquelles R1, R2, R3 et R4 ont les définitions précédentes.

5

Comme solvant anhydre on peut utiliser le tétrahydrofuranne (THF) ou le toluène

Comme amine on peut utiliser la triéthylènediamine, la triéthylamine, la
10 4-méthylmorpholine ou encore de la pyridine.

Le mélange obtenu est ensuite traité en milieu acide en présence d'alcool, afin d'éliminer le plus de résidus isocyanates restants. Ce milieu acide peut être constitué par exemple d'un mélange d'acide chlorhydrique et de méthanol.

15

Le dérivé aryl 2,4-dioxo oxazolidine formé est extrait à l'aide d'un solvant organique comme le dichlorométhane ou l'acétate d'éthyle, puis séché et enfin purifié par chromatographie sur colonne de silice (Patton, T.L. J. Org. Chem. (1967) 32(2), 383-388).

20

Un exemple de préparation des composés selon l'invention est donné par ailleurs dans les exemples.

Un troisième objet de l'invention concerne des compositions cosmétiques ou
25 pharmaceutiques, particulièrement dermatologiques, qui comprennent au moins un des composés répondant à la formule (I) définis ci-dessus.

Bien entendu les compositions selon l'invention peuvent comprendre les composés de formule (I) seuls ou en mélanges en toutes proportions.

30

La quantité de composés de formule (I) contenue dans les compositions de l'invention est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

35 Pour donner un ordre de grandeur, si la composition est une composition

cosmétique, elle peut contenir au moins un composé de formule (I) en une quantité représentant de 0,001% à 10% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,01% à 5% du poids total de la composition.

5

Pour donner un ordre de grandeur, si la composition est une composition pharmaceutique, elle peut contenir au moins un composé de formule (I) en une quantité représentant de 0,005% à 20% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,05% à 10% du poids total

10

de la composition.

La composition peut être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps), les cheveux, les ongles ou les muqueuses (buccale, jugale, gingivale, génitale, conjonctive). Selon le mode d'administration, la

15

composition selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées.

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou

20

sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non

25

ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol

30

comprenant également un agent propulseur sous pression.

La composition selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings

35

colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampooing antiparasitaire, etc.

Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum. Pour les yeux, elle peut se présenter sous forme de gouttes et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés de sirops ou de comprimés.

5

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

10

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme d'une composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

15

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

20

25

Lorsque la composition est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

30

35

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et
5 les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol
10 Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose^R 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

15 Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées
20 comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne,
25 les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les
30 céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

Selon l'invention la composition peut associer au moins composé de formule (I) à d'autres agents actifs. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :
- les agents améliorant l'activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la
35 chute des cheveux, et ayant déjà été décrits pour cette activité comme par exemple les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C₁-C₆

- comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle, les dérivés de pyrimidine, comme le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" décrit dans les brevets US 4 139 619 et US 4 596 812, les agents favorisant la repousse des cheveux comme ceux décrits par la demanderesse dans la demande de brevet européen publiée sous le numéro 0648488 ;
- 5 - les agents diminuant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'oestradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- 10 - les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthrinoides ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels,
- 15 les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme par exemple l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhizique ;
- 20 - les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- 25 - les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- les agents kératolytiques tels que les acides α - et β -hydroxycarboxyliques ou β -cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique,
- 30 l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l' α -tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- 35 - les antiséborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;

- les antiacnéiques comme l'acide rétinolique ou le peroxyde de benzoyle ;
- les extraits d'origine végétale ou bactérienne.

A la liste ci-dessus, d'autres composés peuvent également être rajoutés, à savoir par exemple le Diazoxyde, la Spiroxazone, des phospholipides comme la
5 lécithine, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français FR 2 581 542, comme les dérivés de l'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoyle ayant de 2 à 12 atomes de
10 carbone en position 5 du cycle benzénique, des acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline, des caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïque et eicosatriénoïque ou leurs esters et amides, la vitamine D et ses dérivés, des extraits d'origine végétale ou bactérienne.

Ainsi, selon un mode particulier, la composition selon l'invention comprend
15 également au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les kératolytiques, les anti-radicaux libres, les anti-séborrhéiques, les antipelluculaires, les antiacnéiques et/ou les agents diminuant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée,
20 les extraits d'origine végétale ou bactérienne.

On peut également envisager que la composition comprenant au moins un composé tel que défini précédemment soit sous forme liposomée, telle que
25 notamment décrite dans la demande de brevet WO 94/22468 déposée le 13 octobre 1994 par la société Anti Cancer Inc. Ainsi, le composé encapsulé dans les liposomes peut être délivré sélectivement au niveau du follicule pileux.

La composition pharmaceutique selon l'invention peut être administrée par voie parentérale, entérale ou encore par voie topique. De préférence, la composition
30 pharmaceutique est administrée par voie topique.

Un quatrième objet de l'invention concerne l'utilisation à titre de principe actif, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, d'une
35 quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) définis ci-dessus.

Les composés de formule (I) sont en effet d'excellents ouvreurs de canaux

potassiques, propriété principale du Minoxidil, seul composé reconnu à ce jour comme efficace dans les traitements de la chute des cheveux.

Ils sont également d'excellents antagonistes réceptoriels des androgènes, les androgènes étant responsables d'une forme particulièrement répandue de l'alopecie, l'alopecie androgéno-dépendante. Mais, on sait également que les androgènes sont impliqués dans l'hyperséborrhée et l'acné.

Ainsi, les composés de formule (I) présentent des activités remarquables qui justifient leur utilisation à titre de médicament, en particulier pour induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou dans le traitement de l'hyperséborrhée et/ou de l'acné.

A la connaissance de la demanderesse il n'a jamais été proposé dans l'art antérieur l'utilisation de tels composés de la famille des aryl 2,4 dioxo oxazolidines à activité mixte, ouvreurs de canaux potassiques / anti-androgènes, pour lutter contre la chute des cheveux et/ou dans le traitement de l'hyperséborrhée et/ou de l'acné.

Ainsi, l'invention a pour objet l'utilisation à titre de principe actif, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, d'une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I), ce composé ou les compositions étant destinés à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou à traiter l'hyperséborrhée et/ou l'acné.

Préférentiellement, le composé utilisé selon l'invention est choisi parmi le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile, le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-phényl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile, le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-cyanobenzonitrile, l'ester éthylique de l'acide 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-cyanobenzoïque

Parmi ces composés on préfère tout particulièrement : le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile.

Bien entendu les composés peuvent être utilisés seuls ou en mélange.

La composition cosmétique selon l'invention est à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu et des cheveux d'un individu, et est éventuellement laissée en contact plusieurs heures et est éventuellement à rincer. On peut, par exemple, appliquer la composition contenant une quantité efficace d'au moins
5 un composé tel que défini précédemment, le soir, garder celle-ci au contact toute la nuit et éventuellement effectuer un shampoing le matin. Ces applications peuvent être renouvelées quotidiennement pendant un ou plusieurs mois suivant les individus.

10 Ainsi, la présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu et/ou la peau, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu et/ou la peau, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins composé tel que défini précédemment, à laisser celle-ci en contact avec les
15 cheveux et/ou le cuir chevelu et/ou la peau, et éventuellement à rincer.

Le procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique des cheveux et/ou de la peau en leur donnant une plus grande vigueur et un aspect
20 amélioré.

On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples qui ne sauraient limiter en aucune façon la portée de l'invention.

25 Exemple 1 : Synthèse du 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile

On dissout 1.09 g de 4-isocyanato 2-trifluorométhyl benzonitrile dans 20 ml de THF anhydre. On additionne 150 µl de Triéthylamine puis 860 mg de
30 trifluoroacétone cyanohydrine en solution dans 10 ml de THF anhydre. Le milieu réactionnel est agité 2h à température ambiante.

On additionne 5 ml de méthanol puis après 30 mn, 10 ml d'acide chlorhydrique 1N. Après 2 h à température ambiante, on ajoute 20 ml d'eau. Le milieu réactionnel est extrait par 4 x 25 ml de dichlorométhane. La phase organique
35 est lavée par 25 ml d'eau, séchée sur sulfate de sodium, évaporée à sec. Le

résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, l'éluant étant du dichlorométhane. On obtient 540 mg d'un précipité blanc.

Analyses

5

* Spectre RMN 500 MHz dans CDCl_3 : conforme à la structure

* Analyse élémentaire :

		C	H	N	F
10	% calc	44.32	1.70	7.95	32.38
	% Tr	44.52	1.76	8.00	32.53/32.24

* Point de fusion : Kofler = 90-92°C

15 Exemple 2 : Mesure de l'affinité du 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile pour le récepteur aux androgènes.

Ces mesures d'affinité réceptorielle pour le récepteur aux androgènes sont effectuées selon la méthode de Schilling et Liao, décrite dans "The Prostate",
20 1984, 5, p. 581-588.

Le composé est testé à plusieurs concentrations. Au cours de l'expérimentation, la molécule de référence (mibolerone) est parallèlement testée à 8 concentrations afin de valider l'expérience.

25

Composé à la concentration de :	0,1 μM	1 μM	10 μM
4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile	2	17	56

Les résultats sont exprimés en % d'inhibition de la fixation de la testostérone sur son récepteur. La référence interne (mibolerone) inhibe de 50 % cette fixation à une concentration de 4,3 nM.

30

Exemple 3 :

Mesure de l'activité de type "ouvreur de canaux potassiques" du 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile par la mesure *in vitro* du pouvoir relaxant des molécules sur des anneaux d'aorte thoracique.

Les expériences sont réalisées selon les méthodes de Newgreen et al (Br. J. Pharmacol., 100, 1990, p. 605-613), Bray et al (Arch. Pharmacol., 344, 1991, p. 351-359) et Wickerden et al (Br. J. Pharmacol., 103, 1991, 1148-1152).

Après leur installation dans les cuves à organes isolés, les tissus (muscles lisses aortiques) sont soumis à une tension initiale de 2 g.

Après une période d'équilibration, les tissus sont exposés à une solution de chlorure de potassium (KCl, à 20 mM) pour obtenir une réponse contractile soutenue.

Après stabilisation de cette réponse contractile, l'activité relaxante (de type ouvreur de canaux potassiques) des molécules à tester est évaluée en dose-réponses.

Au cours de l'expérimentation, deux molécules références sont utilisées : la cromakalim et le Minoxidil.

Composé à la concentration de :	0,1 μ M	1 μ M	10 μ M
4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile	12	69	95
Minoxidil	25	65	95
Cromakalim	46	86	100

Résultats exprimés en % d'inhibition de la contraction provoquée par le KCl à 20mM.

Les résultats montrent que le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile présente une activité mixte, avec une activité préférentielle pour la facette K⁺ Agoniste.

- 5 Exemple 4 : Exemples de compositions contenant un aryl 2,4 dioxo oxazolidine. Ces compositions sont obtenues par les techniques habituelles couramment utilisées en cosmétique ou en pharmacie.

Gel niosomé :

10	Chimexane NS [®]		1,800 g
	Stéaroylglutamate monosodique		0,200 g
	Composé de l'exemple 1		1,000 g
	Carbomer		0,200 g
	Triéthanolamine	qs	pH = 7
15	Conservateurs	qs	
	Parfums	qs	
	Eau déminéralisée	qsp	100,000 g

On applique ce gel sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour.

20

Lotion antichute :

	Composé de l'exemple 1		2,000 g
	Propylène glycol		30,000 g
	Alcool éthylique		40,500 g
25	Eau	qsp	100,000 g

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

30 Lotion antichute épaissie :

	Composé de l'exemple 1		0,500 g
	Kawaïne		2,000 g
	Hydroxypropylcellulose (Klucel G de la société Hercules)		3,500 g
	Alcool éthylique	qsp	100,000 g

35

On applique cette lotion épaissie sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

Lotion niosomée :

	Chimexane NL [®]	0,475 g
	Cholestérol	0,475 g
	Stéaroylglutamate monosodique	0,050 g
5	Composé de l'exemple 1	0,500 g
	Conservateurs	qs
	Colorants	qs
	Parfum	qs
	Eau déminéralisée	qsp 100,000 g

10

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

lotion antichute :

15	Composé de l'exemple 1	0,050 g
	Monométhyléther de propylèneglycol (Dowanol PM de Dow Chemical)	20,000 g
	Hydroxypropylcellulose (Klucel G de la société Hercules)	3,000 g
	Alcool éthylique	40,000 g
	Minoxidil	2,000 g
20	Eau	qsp 100,000 g

On applique cette lotion épaissie sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

25 Lotion antichute :

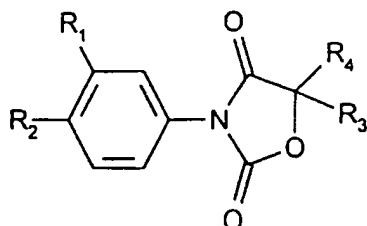
	Composé de l'exemple 1	2,000 g
	Propylène glycol	10,000 g
	Alcool isopropylique	qsp 100,000 g

30 On applique 1 ml de cette lotion sur le cuir chevelu, à la fréquence de une à deux fois par jour.

Avec chacune des compositions décrites dans les exemples ci-dessus, on a constaté, après plusieurs mois de traitement et selon les sujets traités, un
35 ralentissement de la chute des cheveux et/ou un effet repousse.

REVENDICATIONS

1. Un composé répondant à la formule générale (I) :



5

dans laquelle

R₁ est un atome d'halogène ou un groupement cyano ou un groupement alkyle, en C₁ - C₄, substitué par au moins un atome d'halogène ;

10 R₂ est un groupement cyano ou un atome d'halogène, ou un carboxylate d'alkyle en C₁ - C₄ ;

R₃ est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, en C₁ - C₄, éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène ;

15 R₄ est un groupement alkyle, en C₁ - C₄, substitué par au moins un atome d'halogène ou un groupement aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupements carboxylique, cyano ou perfluoroalkyle ;

ou ses isomères optiques, seuls ou en mélange en toutes proportions, ses formes acylées ou encore ses sels pharmaceutiquement acceptables.

20

2. Composé selon la revendication précédente, caractérisé par le fait que R₁ est un atome de chlore.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R₁ est un est
25 un radical méthyle perfluoré.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que R₂ est un atome de fluor.

30 5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que R₃ est un radical méthyle perfluoré.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que R4 est un radical méthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène de préférence un radical méthyle perfluoré.

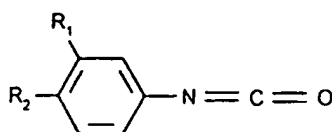
5 7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que R4 est un radical phényle éventuellement substitué.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que le composé est choisi parmi :

10 le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile,
le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-phényle)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluorométhylbenzonitrile,
le 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-cyanobenzonitrile,
l'ester éthylique de l'acide 4-(5-méthyl-2,4-dioxo-5-trifluorométhyl)-oxazolidin-3-yl)-2-cyanobenzoïque.

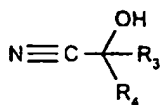
15

9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé par le fait que l'on fait réagir dans un solvant anhydre approprié, un isocyanate substitué en 3, 4 de formule générale :



20

et une cyanhydrine de formule générale



25 pour lesquelles R1, R2, R3 et R4 ont les définitions précédentes,
en présence d'une amine, que le mélange obtenu est ensuite traité par un acide
en présence d'alcool et que le dérivé aryl 2,4-dioxo oxazolidine formé est extrait
à l'aide d'un solvant organique, séché puis purifié par chromatographie sur
colonne de silice.

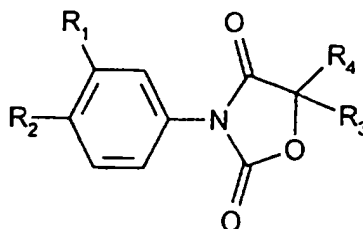
30

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé par le fait que le solvant anhydre est du tétrahydrofuranne.

11. Procédé selon l'une des revendications 9 ou 10, caractérisé par le fait que l'amine est la triéthylamine.
12. Procédé selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisé par le fait que le
5 mélange obtenu est traité par un mélange d'acide chlorhydrique et de méthanol.
13. Procédé selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisé par le fait que le solvant organique est du dichlorométhane.
- 10 14. Composition comprenant au moins un composé de formule (I) tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.
- 15 15. Composition selon la revendication 14, caractérisée par le fait qu'elle est destinée à un usage cosmétique ou pharmaceutique.
- 16 16. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 14 ou 15, caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) en une quantité représentant de 0,001% à 10% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,01% à 5%
20 du poids total de la composition.
- 25 17. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 14 ou 15, caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) en une quantité représentant de 0,005% à 20% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,05% à 10% du poids total de la composition.
- 30 18. Composition selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, caractérisée par le fait qu'elle comprend également au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les kératolytiques, les anti-radicaux libres, les anti-séborrhéiques, les antipelliculaires, les antiacnéiques et/ou les agents diminuant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les extraits d'origine
35 végétale ou bactérienne.

19. Composition selon l'une quelconque des revendications 14 à 18, caractérisée par le fait qu'elle est destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou à traiter l'hyperséborrhée et/ou l'acné.

5 20. A titre de médicaments les composés de formules générale (I)



tels que définis dans les revendications 1 à 8.

10

21. Utilisation dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, d'une quantité efficace d'au moins un composé répondant à la formule générale (I) tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ce composé ou cette composition étant destiné à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute et/ou traiter l'hyperséborrhée et/ou l'acné.

15

22. Procédé de traitement cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu et/ou sur la peau, une composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 14 à 16 ou 18 ou 19, à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu et/ou la peau, et éventuellement à rincer.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01289

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D263/44 A61K7/06 A61K31/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 275 206 A (ROUSSEL UCLAF) 16 January 1976 see the whole document ---	1,14-22
A	DE 31 15 650 A (BAYER AG) 4 November 1982 see claims; example 3 ---	1
A	FR 1 284 516 A (ETAT FRANÇAIS ET INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE) 8 January 1962 see the whole document -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 1997

Date of mailing of the international search report

03.11.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Patent Application No

PCT/FR 97/01289

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2275206 A	16-01-76	BE 830474 A	22-12-75
		CA 1038762 A	19-09-78
		DE 2527579 A	08-01-76
		GB 1461897 A	19-01-77
		NL 7507370 A	23-12-75
		US 4000291 A	28-12-76

DE 3115650 A	04-11-82	NONE	

FR 1284516 A	04-07-62	BE 586040 A	
		LU 38088 A	
		US 3201410 A	17-08-65

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. internationale No

PCT/FR 97/01289

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D263/44 A61K7/06 A61K31/42

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 275 206 A (ROUSSEL UCLAF) 16 janvier 1976 voir le document en entier ---	1,14-22
A	DE 31 15 650 A (BAYER AG) 4 novembre 1982 voir revendications; exemple 3 ---	1
A	FR 1 284 516 A (ETAT FRANÇAIS ET INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE) 8 janvier 1962 voir le document en entier -----	1

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 octobre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03.11.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Henry, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 97/01289

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2275206 A	16-01-76	BE 830474 A CA 1038762 A DE 2527579 A GB 1461897 A NL 7507370 A US 4000291 A	22-12-75 19-09-78 08-01-76 19-01-77 23-12-75 28-12-76
DE 3115650 A	04-11-82	AUCUN	
FR 1284516 A	04-07-62	BE 586040 A LU 38088 A US 3201410 A	17-08-65